

UJI EFEK SEDATIF INFUSA DAUN KRATOM (*Mitragyna speciosa*) PADA MENCIT JANTAN GALUR BALB/c

THE TEST ON THE SEDATIVE EFFECT OF KRATOM (*Mitragyna speciosa* Korth.) LEAVES INFUSA TO MALE BALB/c STRAIN MICE

Dini Novindriani¹, Bambang Wijianto², Mohammad Andrie³
^{1,2,3} Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura

ABSTRAK

Insomnia merupakan suatu keadaan susahnyanya memulai tidur, tidak bisa tidur atau durasi tidur yang tidak adekuat. Salah satu tanaman yang diduga memiliki efek sedatif adalah tanaman kratom (*Mitragyna speciosa*). Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan efek sedatif dari infusa daun kratom terhadap mencit jantan galur BALB/c. Penelitian ini juga bertujuan untuk mengetahui dosis efektif dan potensi infusa daun kratom jika dibandingkan dengan diazepam.

Hewan uji dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan yaitu kelompok kontrol positif (diazepam), kontrol negatif (akuades), kelompok infusa daun kratom dosis 1,95; 3,9; dan 7,8 g/kgBB. Uji efek sedatif dilakukan dengan metode *Traction test* dan *Fireplace test* pada mencit jantan galur BALB/c. Data kuantitatif yang diamati adalah lamanya waktu balik badan dan lamanya waktu jatuh mencit, serta lamanya waktu mencit keluar dari tabung silinder. Data kualitatif yang diamati adalah ada tidaknya refleks balik badan dan refleks kornea mata.

Hasil data kuantitatif dianalisis secara statistik menggunakan uji *One Way ANOVA* dibantu dengan program *SPSS*. Berdasarkan hasil penelitian, seluruh peringkat dosis infusa daun kratom memiliki efek sedatif, dimana dosis yang paling efektif adalah infusa daun kratom dosis 7,80 g/Kg BB. Namun efek sedatifnya masih di bawah diazepam.

Kata Kunci : daun kratom, sedatif, infusa.

ABSTRACT

Insomnia is a condition difficult start to sleep, can not sleep or inadequate sleep duration. One of plants which guess have sedative effect is kratom (*Mitragyna speciosa*). This research was conducted to determine the sedative effect of kratom leaves infusa to male BALB/c strain mice. In addition, it aims to determine the effective dose and potential kratom leaves infusa when compared with diazepam

The mice divided into 5 groups of positive control group (diazepam), negative control (aquadest), and infusa of kratom leaves groups dose 1,95; 3,9; and 7,8 g/KgBW. The test of sedative effect was conducted with *Traction test* and *Fireplace test* method on male BALB/c strain mice. Monitoring of quantitative data are duration time of mice to turning the body and duration time of mice to fall down, as soon as duration time of mice to come out from cylinder tube. Qualitative data is observed presence or absence of reflexes behind the body and corneal reflexes.

Result of the quantitative data was analyzed with *One Way ANOVA* and supported by *SPSS*. Based on the result, all of kratom leaves infusa dosages has sedative effect, which is the most effective dose kratom leaves infusa at dose of 7.80 g / KgBW. But the sedative effect still below of diazepam.

Key Word : kratom leaves, sedatives, infusa.

PENDAHULUAN

Insomnia merupakan suatu keadaan susahnyanya memulai tidur, tidak bisa tidur atau durasi tidur yang tidak adekuat^[1]. Keadaan ini dapat menurunkan kemampuan mencerna informasi, mudah berubah perasaannya (*moody*), lelah, pelupa, dan bila keadaan ini terus dibiarkan, akan menyebabkan dampak pada tingginya tekanan darah, dan serangan jantung^[2].

Beragam obat hipnotik sedatif dapat digunakan untuk mengatasi insomnia. Salah satu obat hipnotik dan sedatif yang sering digunakan adalah diazepam dari golongan benzodiazepin. Benzodiazepin terikat pada reseptor GABA. Pengikatan benzodiazepin terhadap reseptor GABA menyebabkan saluran klorida terbuka. Keadaan tersebut menyebabkan ion klorida masuk kedalam sel sehingga akan memacu terjadinya hiperpolarisasi dan menghambat letupan neuron^[3].

Ditinjau dari aspek medis, hal yang perlu diperhatikan dalam penggunaan obat-obatan golongan hipnotik sedatif adalah timbulnya efek samping yang cukup berbahaya bagi pemakainya seperti habituasi, toleransi bahkan adiksi. Sedangkan dari aspek nonmedis yang perlu diperhatikan adalah timbulnya penyalahgunaan obat yang kini kian marak di masyarakat^[4]. Melihat dari kejadian tersebut di atas, sangat diperlukan adanya obat tradisional sebagai alternatif pengobatan dengan efek samping yang lebih minimal, efektif, aman, murah, dan mudah didapat untuk mengurangi masalah tersebut, terutama untuk mengurangi terapi dengan berbagai macam obat.

Salah satu tanaman obat tradisional yang telah digunakan untuk terapi berbagai penyakit adalah tanaman kratom (*Mitragyna speciosa* Korth.). Kratom merupakan tanaman asli penduduk di Asia Tenggara khususnya di Thailand, Malaysia, dan Indonesia^[5]. Secara empiris, daun segar atau kering kratom dapat dikunyah, diseduh menjadi teh, atau dijadikan rokok^[6]. Kratom digunakan dalam obat rakyat sebagai stimulan pada dosis rendah, dan pada dosis tinggi dapat memiliki efek sedatif^[7].

Daun kratom (*Mitragyna speciosa* Korth.) memiliki kandungan kimia berupa senyawa alkaloid, saponin, flavonoid,

triterpenoid, dan derivat glikosida^[8]. Beberapa penelitian terdahulu menyatakan bahwa senyawa alkaloid, flavonoid, dan saponin merupakan senyawa yang memiliki potensi efek sedatif.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek sedatif dari infusa daun kratom sehingga diharapkan dapat dijadikan sebagai obat alternatif untuk mengatasi gangguan tidur (insomnia) sekaligus memperluas cakrawala pengetahuan bidang farmakologi dan fitofarmaka dari tumbuhan obat Indonesia.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian adalah timbangan digital (*BEL Engineering*), alat-alat gelas, *stopwatch*, *ball filler*, *hot plate* (Schott), kain flanel, sonde oral, S spuit 1 mL (One Med), termometer (France), *Traction Test* termodifikasi, *Fireplace Test* termodifikasi, dan aluminium foil. Bahan yang digunakan dalam penelitian adalah daun kratom, akuades, larutan basa ammonia 1% (Merck), asam klorida (Merck), pereaksi Mayer, pereaksi Dragendrof, pereaksi Lieberman-Berchard, serbuk magnesium (Merck), FeCl₃ (Merck), tablet Diazepam 2 mg No Batch: NF2604 (Sanbe), asam sulfat (Merck), kloroform (Merck), asam asetat glasial (Merck).

Hewan Uji

Hewan Uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit putih jantan galur BALB/c, umur 2-3 bulan dan berat badan 20-30 gram yang diperoleh dari peternakan hewan uji UD. Wistar, Yogyakarta.

Cara Kerja

Sampel dan Determinasi

Sampel yang digunakan adalah daun kratom yang tumbuh liar di daerah Sibau Hilir, Simpang Mupa Putusibau, Kalimantan Barat. Sampel yang diperoleh dideterminasi di Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Tanjungpura Pontianak. Sampel kemudian dibuat menjadi simplisia.

Pemeriksaan Organoleptik

Pemeriksaan organoleptis daun kratom dilakukan dengan cara mengamati simplisia meliputi warna, bau, rasa, bentuk, dan tekstur.

Pembuatan Infusa

Serbuk daun kratom ditimbang sebanyak 31,2 g masukkan dalam panci Infus bagian dalam. Pada infus bagian luar diberi air sampai setengah atau lebih panci bagian dalam. Daun kratom yang terdapat pada panci bagian dalam ditambah dengan air sebanyak 100 ml, kemudian dipanaskan dengan penangas air selama 15 menit terhitung mulai tercapai suhu 90°C, Saring selagi panas menggunakan kain flannel, kemudian tambahkan air panas melalui ampas sampai volume yang dikehendaki^[9].

Skrining Fitokimia

Uji Polifenol

Ekstrak infusa ditetaskan di atas pelat tetes dan ditambah larutan FeCl₃. Hasil positif ditandai dengan perubahan warna larutan menjadi biru-hitam^[10].

Uji Alkaloid

Ekstrak infusa ditambahkan dengan larutan basa amonia 1% dan kloroform di dalam tabung reaksi, dikocok, kemudian lapisan kloroform dipipet dan ditambahkan HCl 2 N lalu dikocok. Larutan yang didapat dibagi dua, masing-masing ditambah dengan pereaksi Mayer dan Dragendorf. Hasil positif, pereaksi Mayer menimbulkan endapan putih dan pereaksi Dragendorf menimbulkan kekeruhan dan endapan berwarna jingga^[10].

Uji Triterpenoid dan Steroid

Ekstrak infusa ditambahkan dengan eter lalu dikocok. Lapisan eter diambil dan diuapkan dengan cawan penguap di atas penangas air. Filtrat yang didapat ditambahkan dengan pereaksi Lieberman-Burchard. Hasil positif untuk senyawa steroid ialah timbulnya warna hijau sedangkan untuk senyawa triterpenoid hasil positif ditandai dengan munculnya warna merah^[10].

Uji Flavonoid

Ekstrak infusa sebanyak 2 mL ditambahkan dengan sedikit serbuk magnesium dan 2 mL HCl 2N. Hasil

positifnya adalah larutan berubah warna menjadi jingga sampai merah^[10].

Uji Tanin

Ekstrak infusa di dalam tabung reaksi ditambahkan beberapa tetes larutan FeCl₃ 1%. Perubahan warna menjadi biru tua menunjukkan keberadaan tanin^[11].

Uji Saponin

ekstrak infusa dimasukkan ke dalam tabung reaksi, kemudian ditambahkan 10 mL air panas, setelah itu didinginkan dan dikocok kuat-kuat selama 10 menit hingga terbentuk buih yang mantap selama tidak kurang 10 menit setinggi 1 cm sampai 10 cm. pada penambahan 1 tetes asam klorida 2 N, buih tidak hilang maka kemungkinan ada saponin^[10].

Uji Efek Sedatif

Mencit jantan galur BALB/c diadaptasikan selama 7 hari. Randomisasi mencit dalam 5 kelompok, yaitu 1 kelompok kontrol positif (Diazepam), 1 kelompok kontrol negatif (Akuades), dan 3 kelompok perlakuan yakni infusa daun kratom dengan dosis 1,95 g/KgBB (Dosis 1); 3,90 g/KgBB (Dosis 2); dan 7,80 g/KgBB (Dosis 3). Pada menit ke-0 hingga menit ke-120 setelah pemberian obat secara oral, mencit diuji efek sedatifnya menggunakan metode *traction test* dan *fireplace test*.

Metode Traction Test

Lengan/tungkai paling depan mencit digantungkan pada suatu kawat yang telah diregangkan secara horizontal. Mencit normal setelah digantungkan pada kawat akan memiliki waktu jatuh dari alat *traction test* yang lama dan akan segera membalikkan badannya kembali agar posisi badannya tetap seimbang (negatif). Sedangkan mencit yang terpengaruh efek sedatif akan segera jatuh dari alat *traction test* dan membutuhkan waktu lama untuk mengkondisikan tubuhnya kembali agar tetap seimbang. Hal ini menunjukkan bahwa mencit berada dalam pengaruh efek sedatif (positif)^[12].

Metode Fireplace Test

Peralatan yang digunakan untuk uji ini adalah tabung silinder yang terbuat dari kaca. Pengamatan dilakukan dengan melihat waktu

yang diperlukan hewan uji untuk keluar (meloncat) dari gelas silinder yang diletakkan diatas *hot plate* pada suhu 40-50°C. Mencit kemudian diletakkan pada gelas silinder. Pada percobaan, mencit normal akan segera kabur dan memanjat gelas silinder dalam waktu singkat. Sedangkan mencit yang dipengaruhi oleh efek sedatif akan membutuhkan waktu yang lebih lama untuk memanjat atau meloncat dari tabung silinder^[12].

Pengumpulan Data

Data kuantitatif yang dikumpulkan pada metode *traction test* yaitu lamanya waktu hewan uji untuk membalikkan badan dan lamanya waktu jatuh mencit dari alat *traction test*. pada metode *fireplace test* yaitu lamanya waktu hewan uji untuk meloncat dari tabung silinder. Data kualitatif yang dikumpulkan adalah ada tidaknya refleks balik badan dan refleks kornea mata.

Analisis Data

Data yang diperoleh dianalisis secara statistik menggunakan uji *One Way ANOVA* dibantu dengan program *SPSS*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Determinasi

Hasil determinasi tanaman sampel yang dilakukan di Laboratorium Biologi

Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Tanjungpura (UNTAN) pontianak menyatakan bahwa tumbuhan yang digunakan pada penelitian ini adalah tanaman kratom (*Mitragyna speciosa* Korth.) dengan famili *rubiaceae* (suku kopi-kopian).

Hasil Pemeriksaan Organoleptik

Simplisia daun kratom memiliki warna hijau kecoklatan, bau tidak aromatik, rasa sepat/getir, dan bentuk berupa serbuk kasar.

Hasil Skrining Fitokimia

Infusa daun kratom (*Mitragyna speciosa* Korth) mengandung senyawa kimia flavonoid, polifenol, alkaloid, tanin, dan saponin.

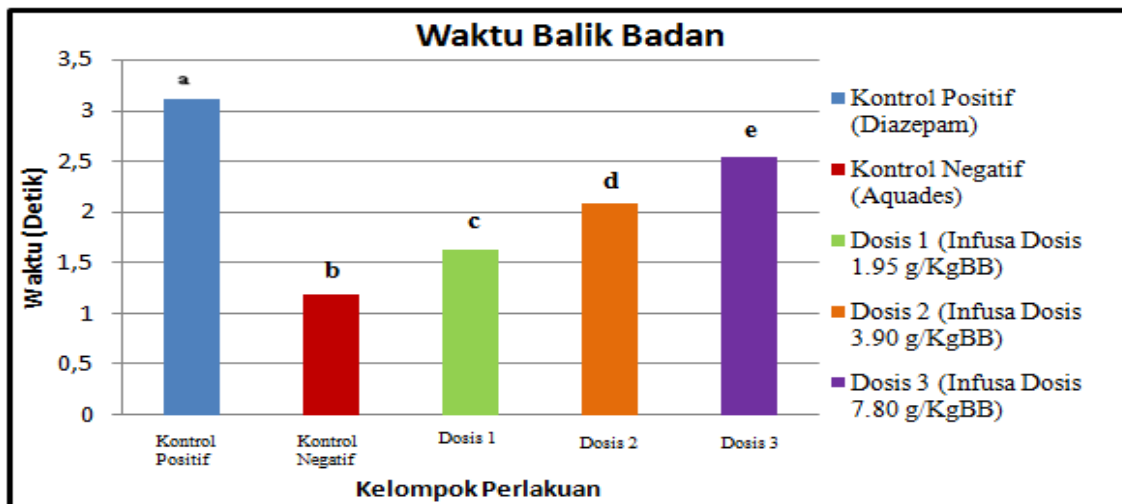
Hasil Uji Efek Sedatif

Penggunaan metode *traction test* dalam penelitian ini untuk melihat pengaruh efek sedatif infusa daun kratom terhadap penurunan tonus otot pada mencit. Sedangkan pada metode *fireplace test* untuk mengetahui pengaruh efek sedatif infusa daun kratom terhadap penurunan kepekaan mencit terhadap lingkungan sekitar.

Nilai rata-rata waktu mencit pada metode *traction test* dan *fireplace test* dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Nilai Rata-Rata Waktu Mencit

Kelompok Perlakuan	Lamanya Waktu Balik Badan Mencit (Detik)	Lamanya Waktu Jatuh mencit (Detik)	Lamanya Waktu Loncat Mencit (Detik)
Kontrol Positif	3,12	0,94	43,62
Kontrol Negatif	1,18	-	1,20
Dosis 1	1,62	-	4,24
Dosis 2	2,08	7,50	13,40
Dosis 3	2,54	6,10	39,86



Gambar 1. Grafik uji lamanya waktu balik badan mencit dari alat traction test. Mencit dipuaskan selama 18 jam, diberikan perlakuan infusa daun kratom dan diuji menggunakan metode *traction test*. Hasil data waktu balik badan diuji secara statistik menggunakan uji *One Way Anova* yang dilanjutkan dengan *post hoc test*. Ket: huruf yang berbeda menunjukkan perbedaan secara signifikan.

Hasil analisis uji *One Way Anova* pada metode *traction test* dan *fireplace test* memberikan nilai signifikansi $p < 0,05$. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna terhadap nilai rata-rata varian antar kelompok. Sehingga untuk mengetahui secara rinci apakah ada perbedaan yang bermakna antar kelompok perlakuan maka perlu dilakukan uji *Post Hoc*.

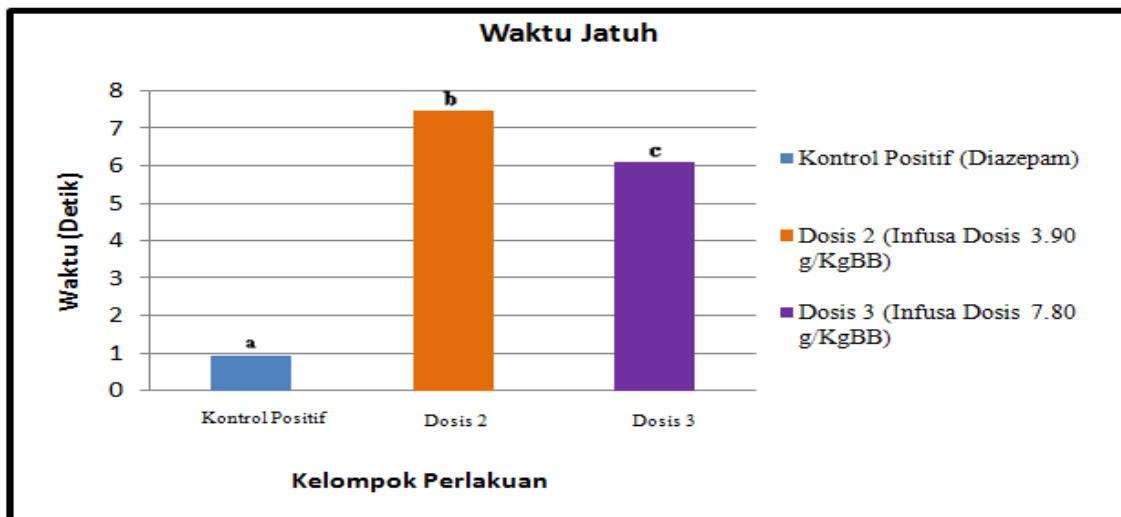
Parameter dari uji lamanya waktu balik badan mencit adalah semakin lama waktu mencit untuk membalikkan badan, maka semakin besar efek sedatif yang ditimbulkan. Gambar 1 menunjukkan bahwa pemberian dosis infusa daun kratom secara bertingkat dapat meningkatkan lamanya waktu yang dibutuhkan mencit untuk balik badan secara signifikan, yang berarti semakin besar dosis yang diberikan maka semakin besar efek sedatif yang ditimbulkan.

Hasil uji *post hoc* pada parameter uji lamanya waktu balik badan mencit, infusa daun kratom pada dosis 1, dosis 2, dosis 3 dan diazepam (kontrol positif) memberikan hasil yang berbeda signifikan ($p < 0,005$) terhadap kontrol negatif.

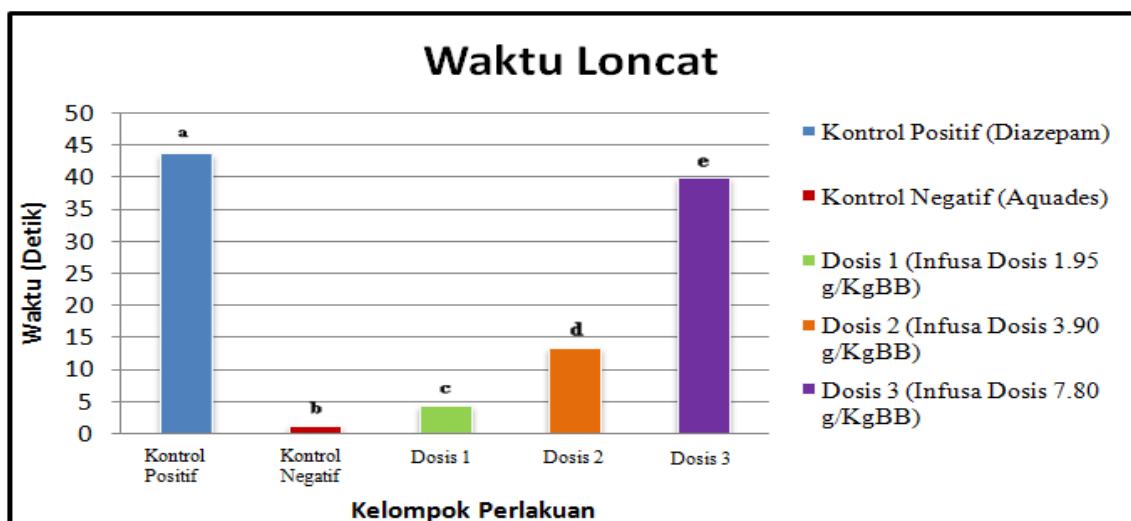
Parameter dari uji lamanya waktu jatuh mencit dari alat *traction test* adalah semakin cepat waktu jatuh mencit maka semakin besar efek sedatif yang ditimbulkan, begitu pula sebaliknya. Hasil analisis data uji lamanya waktu jatuh mencit dengan *post hoc test* seperti yang terlihat pada gambar 2,

menunjukkan perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan karena didapatkan nilai signifikansi $p < 0,05$.

pada parameter uji lamanya waktu jatuh mencit, data yang diuji secara statistik menggunakan *SPSS* hanyalah data pada kelompok kontrol positif, infusa dosis 2, dan infusa dosis 3 saja. Oleh karena itu, grafik pada gambar 2 hanya terdiri dari kontrol positif, infusa dosis 2 dan infusa dosis 3. Walaupun kontrol negatif dan infusa dosis 1 tidak dapat dianalisis secara statistik, namun jika dianalisis secara kualitatif, kontrol negatif dan infusa dosis 1 menunjukkan perbedaan yang bermakna terhadap kontrol positif, infusa dosis 2, dan dosis 3, dimana kontrol negatif dan infusa dosis 1 tidak memiliki nilai waktu jatuh sedangkan kontrol positif, infusa dosis 2, dan dosis 3 memiliki nilai waktu jatuh. Hal ini membuktikan terjadi penurunan aktivitas pada kelompok kontrol positif, infusa dosis 2 dan dosis 3. Penurunan aktivitas mencit tersebut dapat menunjukkan adanya suatu supresi kesiapsiagaan terhadap suatu stimulus tetap, sehingga terjadi penurunan tonus otot pada mencit. Sehingga dapat dikatakan bahwa kontrol positif, infusa dosis 2, dan infusa dosis 3 memiliki potensi efek sedatif, sedangkan kontrol negatif dan infusa dosis 1 tidak memiliki potensi efek sedatif.



Gambar 2. Grafik uji lamanya waktu jatuh. Mencit dipuasakan selama 18 jam, diberikan perlakuan infusa daun kratom dan diuji menggunakan metode *traction test*. Hasil data waktu jatuh mencit diuji secara statistik menggunakan *One Way Anova* yang dilanjutkan dengan *post hoc test*. Ket: huruf yang berbeda menunjukkan perbedaan secara signifikan.



Gambar 3. Grafik uji lamanya waktu loncat. Mencit dipuasakan selama 18 jam, diberikan perlakuan infusa daun kratom dan diuji menggunakan metode *fireplace test*. Hasil data waktu loncat mencit diuji secara statistik menggunakan *One Way Anova* yang dilanjutkan dengan *post hoc test*. Ket: huruf yang berbeda menunjukkan perbedaan secara signifikan.

Pada metode *fireplace test* (gambar 3), pemberian dosis infusa daun kratom secara bertingkat dapat meningkatkan lamanya waktu yang diperlukan mencit untuk keluar dari tabung silinder secara signifikan yang berarti semakin besar dosis yang diberikan maka semakin besar efek sedatif yang ditimbulkan pada mencit yang ditandai dengan semakin menurunnya respon/kepekaan mencit terhadap lingkungan sekitar.

Analisis data waktu loncat dengan *post hoc test* menunjukkan bahwa semua kelompok perlakuan memiliki perbedaan yang

bermakna ($p < 0.05$) dengan kontrol negatif yang berarti bahwa infusa daun kratom dosis 1, dosis 2, dan dosis 3 memiliki potensi efek sedatif.

Data kualitatif yang diamati pada penelitian ini adalah ada tidaknya refleks balik badan dan refleks kornea mata pada hewan uji. Pada kelompok kontrol negatif tidak terjadi perubahan pada parameter kualitatif tersebut (memiliki refleks kornea mata dan refleks balik badan), namun pada masing-masing kelompok perlakuan yang diberi diazepam, infusa daun kratom dosis 1, dosis 2, dan dosis

3 menunjukkan adanya perubahan parameter kualitatif selama waktu pengamatan yaitu hilangnya refleks balik badan dan kornea mata pada hewan uji. Hal ini menandakan bahwa terjadi penurunan aktivitas pada hewan uji yang disebabkan karena adanya penekanan (depresi) sistem saraf pusat (SSP), dimana depresi SSP ini dapat menyebabkan terjadinya penurunan tonus otot atau relaksasi pada mencit, akibatnya gerak otot normal mencit akan terganggu. Sehingga dapat terlihat hilangnya refleks balik badan dan refleks kornea mata pada mencit yang mengalami efek sedasi.

Berdasarkan dari hasil keseluruhan data kuantitatif dan data kualitatif dapat digambarkan bahwa infusa daun kratom dosis 1, dosis 2, dan dosis 3 dapat memberikan efek sedatif, namun efek sedatif yang ditimbulkan lebih rendah dari kontrol positif sehingga dapat dikatakan bahwa efek terapinya masih di bawah diazepam. Dosis infusa daun kratom yang paling efektif adalah infusa daun kratom dosis 3, karena memiliki potensi efek sedatif yang paling mendekati diazepam sebagai kontrol positif.

Infusa daun kratom mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, tanin, polifenol, dan saponin. Senyawa yang diduga berperan dalam memberikan efek sedatif adalah senyawa alkaloid, flavonoid, dan saponin. Senyawa tersebut diduga memiliki pengaruh terhadap reseptor GABA. Reseptor GABA merupakan target penting untuk komponen hipnotik-sedatif. GABA merupakan suatu mediator yang dapat mengaktivasi terjadinya inhibisi neuron sehingga aktivitas saraf untuk menghantarkan rangsangan terganggu. GABA yang dilepaskan dari terminal saraf akan terikat pada reseptor GABA, pengikatan ini menyebabkan pembukaan kanal klorida (Cl^-). Membran sel saraf secara normal tidak permeabel terhadap ion klorida, tapi bila saluran klorida terbuka, memungkinkan masuknya ion klorida, sehingga meningkatkan potensial elektrik sepanjang membran sel dan menyebabkan sel sukar untuk tereksitasi. Kondisi seperti inilah yang mempengaruhi perubahan kerja otot sehingga menyebabkan terjadinya penurunan tonus otot dan penurunan kepekaan terhadap lingkungan sekitar yang ditandai dengan penurunan aktivitas pada mencit.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian uji efek sedatif infusa daun kratom pada mencit jantan galur BALB/c, dapat disimpulkan bahwa infusa daun kratom (*Mitragyna speciosa* Korth) memiliki khasiat efek sedatif pada mencit jantan galur BALB/c. Dimana dosis yang paling efektif adalah dosis 7,80 g/kgBB. Namun, potensinya masih di bawah diazepam sebagai kontrol positif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Amalia, R., 2009, Pengaruh Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) Terhadap Efek Sedasi pada Mencit BALB/C, *Skripsi*, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
2. Syaiful, A., 2009, Pengaruh Ekstrak Putri Malu (*Mimosa pudica* Linn.) Terhadap Efek Sedasi pada Mencit BALB/C, *Skripsi*, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang.
3. Departemen Farmakologi dan Terapeutik, 2007, *Farmakologi dan Terapi*, Edisi 5, Editor Utama Sulistia Gan Gunawan, Penerbit Gaya Baru, Jakarta; 42.
4. Rahadian, D. D., 2009, Pengaruh Ekstrak Biji Pala (*Myristica fragrans* Houtt) Dosis 7,5 mg/25 grBB Terhadap Waktu Induksi Tidur dan Lama Waktu Tidur Mencit BALB/c yang Diinduksi Thiopental, *Laporan Akhir Karya Tulis Ilmiah*, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
5. Moklas, M. A. M., Nurul, R. A. R., taufik, H. M., Sharida, F., Farah, I. N., Zulkhaiti, A., Shamima, A. R., 2008, A Preliminary Toxicity Study of Mitragynine, An Alkaloid from *Mitragyna speciosa* Korth. And its Effects on Locomotor Activity in Rats, *Adv. in Med. Dent. Sci.*, 2(3): 56-60.
6. Babu, K. M., Christopher, R., McCurdy, E. W., Boyer, 2008, Opioid Receptor and Lergal Highs: *Salvia divinorum* and Kratom, *Clinical Toxicology* 46, 146-152.
7. Drug Enforcement Administration, 2013, KRATOM (*Mitragyna speciosa* korth.) (Street Names: Thang, Kakuam, Thom, Ketum, Biak), *Office of Diversion Control, Drug & Chemical Evaluation Section*.

8. Kapp, F. G., Hans, H. M., Volker, A., Martin, W., Maren, H. C., 2011, Intrahepatic Cholestasis Following Abuse of Powdered Kratom (*Mitragyna speciosa*), *J. Med. Toxicol*, DOI 10.1007/s13181-011-0155-5.
9. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Depkes RI, Jakarta; 7
10. Paramita, N., 2012, Uji Aktivitas Sedatif Ekstrak Etanolik Bunga Pagoda (*Clerodendron japonicum* Vahl.) Terhadap Mencit Jantan Galur Swiss, *Skripsi*, Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan Universitas Tanjungpura Pontianak.
11. Sriwahyuni, Ika, 2010, Uji Fitokimia Ekstrak Tanaman Ating-Ating (*Acalypha Indica* Linn) dengan Variasi Pelarut dan Uji Toksisitas Menggunakan Brine Shrimp (*Artemia Salina* Leach), *Skripsi*, Universitas Islam Negeri Maulana Mmalik Ibrahim, Malang.
12. Alnamer, R., Katim, A., El, H. B., Abdelaziz, B., Yahia, C., 2012, Sedative and Hypnotic Activities of the Methanolic and Aqueous Extracts of *Lavandula officinalis* from Morocco, *Research Article*, Hindawi Publishing Corporation, Advances in Pharmacological Sciences.